

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

アレルギー性結膜炎治療剤

ケタス[®]点眼液0.01%

KETAS[®] Eye-drops 0.01%

イブジラスト点眼液

剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1 mL中に日局イブジラスト0.1mg含有
一般名	和名：イブジラスト (JAN) 洋名：Ibudilast (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年10月12日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：2000年4月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：杏林製薬株式会社 発売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-06-9618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.senju.co.jp/

※本IFは2013年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

※最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
8. 溶出性	6

9. 生物学的試験法	6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
11. 製剤中の有効成分の定量法	7
12. 力 価	7
13. 混入する可能性のある夾雑物	7
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
15. 刺激性	7
16. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移・測定法	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 吸 収	16
4. 分 布	16
5. 代 謝	17
6. 排 泄	18
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	19
8. 副作用	20
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	25
16. その他	25
IX. 非臨床試験に関する項目	26
1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	27
X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
XI. 文 献	32
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33
XII. 参考資料	34
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
XIII. 備 考	34
その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イブジラストは、杏林製薬株式会社で開発され、気管支喘息・脳血管障害の2領域で既にケタスカプセル10mgとして1989年より発売されている。

イブジラストは、IgEあるいはIgG関与のI型アレルギー反応及びIII型アレルギー反応の抑制作用、炎症細胞からのロイコトリエン遊離抑制作用及びSRS-A拮抗作用等の薬理作用により抗アレルギー作用を発揮する。

この抗アレルギー作用に着目し、杏林製薬株式会社と万有製薬株式会社（現 MSD株式会社）は1987年より動物モデルを用いて本剤のアレルギー性眼炎症に対する効果を検討した。その結果、本剤はアレルギー性結膜炎に対して有効であることが確認されたので、点眼剤としての開発が進められ、1988年に共同開発契約を締結し、非臨床試験が実施され、有効性と安全性を示唆する知見を得た。引き続き臨床試験が実施され、アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）に対して有効性と安全性が確認され、2000年1月に「ケタス点眼液」として製造承認が取得された。

その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付厚生省医薬安全局長通知医薬発第935号）に従った販売名の代替新規申請を行い、2007年9月に「ケタス点眼液0.01%」として承認を取得し、その後、2009年9月に再審査結果が通知された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）による瘙痒感、結膜充血などの自他覚症状の改善が認められた。〔アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）の全般改善率74.8%〕
- (2) 実験的I型アレルギー性結膜炎の即時相反応及び、遅発相反応の双方を抑制した。（モルモット）
- (3) 副作用発現頻度は、承認時では4.9%（26例/533例）に認められ、主な副作用は、しみる12件（2.3%）、瘙痒感6件（1.1%）、眼痛4件（0.8%）、結膜充血4件（0.8%）、眼瞼腫脹3件（0.6%）、眼瞼発赤2件（0.4%）、異物感2件（0.4%）であった。（承認時）
使用成績調査では1.7%（53例/3207例）に認められ、主な副作用は、しみる28件（0.9%）、瘙痒感5件（0.2%）、結膜充血3件（0.1%）、異物感3件（0.1%）、眼瞼炎3件（0.1%）、結膜浮腫3件（0.1%）であった。（使用成績調査<再審査終了時>）

■ ケタス点眼液0.01%の主成分「イブジラスト」のアレルギー反応に対する薬理作用

- (1) PGE₁の作用増強により、組織障害の原因となる好酸球・好中球の活性酸素産生を抑制した。（モルモット、*in vitro*）
- (2) ケミカルメディエーター遊離を抑制し（ヒト、*in vitro*）、好酸球・好中球の遊走抑制作用を示した。（モルモット、*in vitro*）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ケタス点眼液0.01%

(2) 洋 名

KETAS Eye-drops 0.01%

(3) 名称の由来

イブジラスト内服剤としてすでに「ケタスカプセル10mg」が発売されており、同じイブジラストを主成分としていることから「ケタス点眼液0.01%」とした。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

イブジラスト (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

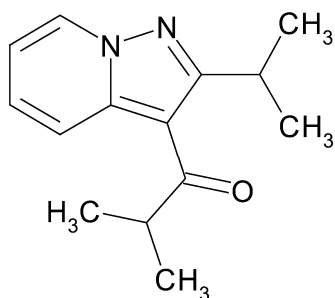
Ibudilast (JAN)

(3) ステム

抗喘息・抗アレルギー薬 (主作用が抗ヒスタミン作用でないもの) : -ast

3. 構造式又は示性式

構造式 :



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₁₈N₂O

分子量 : 230.31

5. 化学名 (命名法)

1-[2-(1-Methylethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-methylpropan-1-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : KC-404

7. CAS登録番号

50847-11-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）又は無水酢酸に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

イブジラストを40℃、各種相対湿度（53～100%RH）で30日間保存したが、ほとんど吸湿は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：54～58℃

(5) 酸塩基解離定数

解離しないので、pKaは存在しない。

(6) 分配係数

イブジラストの分配係数（25℃）

有機溶媒相	水相	分配係数
1-オクタノール	水	2.57×10^3
クロロホルム	水	2.40×10^4

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

いずれの保存条件下でも安定であった。

保 存 条 件			保存方法の内容	保存期間	結 果
保 存 方 法	保 存 形 態				
長期保存試験	室 温	無色のガラス瓶に入れ密栓	室内散光下	36ヵ月	変化なし
加 速 試 験	室 温	無色のガラス瓶に入れ密栓	室内散光下	6ヵ月	
	加 温 加 湿		40℃ 75%RH		
苛 酷 試 験	加 温	無色のガラス瓶に入れ密栓	40℃	12ヵ月	
			50℃	12ヵ月	
	加 温 加 湿	無色のガラス瓶に入れ開栓	40℃ 75%RH	12ヵ月	
			50℃ 65%RH	6ヵ月	
	光線照射	無色透明の石英ガラス管に入れ密栓	自然光下	30日	
		シャーレに入れ開放	蛍光灯下 (5000~8000ルクス)	90日	
水溶液	アンプル密閉	中性 (水・メタノール混液 [※] 中)、100℃	5時間		

※水・メタノール混液 (1 : 1)

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方 イブジラストの確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方 イブジラストの定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 投与経路

点 眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

1) 剤形の区別

水性点眼剤

2) 規 格

1 mL中に日局イブジラスト0.1mgを含有する。

3) 性 状

色調：無色澄明

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：5.5～7.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

(6) 無菌の有無

無菌製剤

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 mL中に日局イブジラスト0.1mgを含有する。

(2) 添 加 物

ヒドロキシエチルセルロース（粘稠剤）、ベンザルコニウム塩化物液（防腐剤）、等張化剤、pH調整剤を含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試 験	保 存 条 件			保 存 形 態	保 存 期 間	結 果	
	温度	湿度	光				
苛酷試験	温度	60℃	—	暗 所	無色ガラスアンプル、密封	3 ヶ月	明らかな経時変化は認められなかった。
	光	—	—	蛍光灯 1000Lux	無色ガラスアンプル、密封 (アンプルは横倒しで保存)	120万 Lux・hr	明らかな経時変化は認められなかった。
加速試験		40℃	75%RH	暗 所	ブリスター包装* (容器は横倒しで保存)	6 ヶ月	含量の低下が認められた。平均含量は87%であった。含量の低下は容器にイブジラストが収着**されたためと思われる。その他の明らかな経時的変化は認められなかった。
長期保存試験		25℃	60%RH	暗 所	ブリスター包装* (容器は横倒しで保存)	25 ヶ月	含量の低下が認められた。平均含量は97%であった。また、重量変化（約2.5%減少）がみられた。その他の明らかな経時変化はみられなかった。

* ブリスター包装：ポリアリレート・ポリエチレンテレフタレート樹脂製容器に5mL充填し、塩化ビニリデン加工ポリ塩化ビニルフィルムとはり合わせアルミ箔でブリスター包装したもの。

** 収着：吸着と吸収が同時に起きること。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

8. 溶 出 性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 吸光度測定法による確認
- (2) 薄層クロマトグラフィーによる確認

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力 価

本剤は力価表示に該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺 激 性

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (4) その他の特殊毒性 1) 眼刺激性試験の
項 (P. 28) 参照

16. そ の 他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）

2. 用法及び用量

通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

比較試験を含む臨床試験358例における各疾患別全般改善率及び患者背景因子別全般改善率は表1及び2のとおりである。投与量は1回2滴、1日4回点眼で、投与期間は大部分が2～4週間であった^{注1)}。

症状別改善率は表3のとおりである。自覚症状では癢痒感、羞明、流涙、眼脂、異物感、眼痛、他覚症状では眼球及び眼瞼結膜の充血、浮腫が改善された^{1~4)}。

表1. 疾患別全般改善率

疾患名	評価対象例数	中等度改善以上例数 ^{注2)}	全般改善率 (%)
アレルギー性結膜炎	254	206	81.1
花粉症	104	71	68.3
合計	358	277	77.4

注1) 長期投与試験 (37例) の投与期間は12～30週間

承認時集計

注2) 長期投与試験 (37例) の「改善」を含む

表 2. 患者背景因子別全般改善率

背景因子		症例数	評価対象例数*	中等度改善以上例数**	改善率 (%)
性別	男		112	83	74.1
	女		246	194	78.9
年齢	5～9		14	10	71.4
	10～19		37	22	59.5
	20～29		105	84	80.0
	30～39		78	64	82.1
	40～49		55	42	76.4
	50～59		35	29	82.9
	60～69		26	20	76.9
	70～77		8	6	75.0
		65歳未満 65歳以上		336 22	260 17
診断名	通年性アレルギー性結膜炎		254	206	81.1
	花粉症		104	71	68.3
好発期	季節性 (冬)		3	3	100.0
	季節性 (秋)		1	0	0.0
	季節性 (夏)		2	2	100.0
	季節性 (春)		115	82	71.3
	季節性 (春 冬)		2	1	50.0
	季節性 (春 秋)		7	5	71.4
	季節性 (春夏秋冬)		1	1	100.0
	季節性 (春 夏)		7	6	85.7
	季節性 (春夏冬)		1	0	0.0
	季節性 (春夏秋)		1	1	100.0
	非季節性		194	156	80.4
不明		24	20	83.3	
罹病期間	不明		16	12	75.0
	1年未満		51	40	78.4
	2年未満		40	33	82.5
	5年未満		97	75	77.3
	10年未満		75	52	69.3
	10年以上		79	65	82.3
合併症	眼科的	無	319	243	76.2
		有	39	34	87.2
	全身的	無	158	120	75.9
		有	200	157	78.5
併用薬	無		330	256	77.6
	有		28	21	75.0
前治療薬	無		260	207	79.6
	有		98	70	71.4
投与期間	不明		3	0	0
	≤ 4週		133	95	71.4
	4週 < ≤ 8週		184	145	78.8
	8週 < ≤ 12週		1	0	0
	12週 <		37	37	100.0
合計			358	277	77.4

* : 適応外の春季カタル患者への投与例は除く

承認時集計

** : 長期投与試験は改善以上

表 3. 症状別改善率

自覚症状	評価対象 例数*	中等度改善 以上例数	改善率 (%)	他覚症状	評価対象 例数*	中等度改善 以上例数	改善率 (%)
痒痒感	211	140	66.4	眼球結膜充血	141	98	69.5
羞明	59	43	72.9	眼球結膜浮腫	69	44	63.8
流涙	101	75	74.3	眼瞼結膜充血	193	88	45.6
眼脂	115	82	71.3	眼瞼結膜浮腫	121	63	52.1
異物感	121	81	66.9	眼瞼結膜濾胞	161	45	28.0
眼痛	37	26	70.3	眼瞼結膜乳頭	137	27	19.7
				角膜びらん	17	8	47.1
				輪部病変	12	8	66.7

*：無作為化並行用量反応試験と比較試験を集計
承認時集計
(適応外の春季カタルを除く0.01%イブジラスト点眼液投与群)

(3) 臨床薬理試験

1) 1日4回点眼試験

健康成人12名に0.005%又は0.01%イブジラスト点眼液を1回2滴、1日4回（2時間間隔）点眼した結果、外眼部及び前眼部に対し特記すべき変化は認められなかった。また、自覚症状は主に「刺激感」であった⁵⁾。

(注意) 本剤の用法・用量：通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

本剤の承認濃度は0.01%である。

2) 2週間連続点眼試験

健康成人12名に0.005%又は0.01%イブジラスト点眼液を1回2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）を2週間連続点眼した結果、外眼部及び前眼部に対し、特記すべき異常は認められなかった。また、自覚症状は主に「刺激感」であった⁵⁾。

(注意) 本剤の用法・用量：通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

本剤の承認濃度は0.01%である。

(4) 探索的試験

0.01%のイブジラスト点眼液を用いて、アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び春季カタル患者120名を対象に、1回2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）14日～28日間点眼し有効性、安全性を検討した結果、本剤の有用性が示されたため、今後本剤の至適用量を検討することとした¹⁾。

（注意）本剤の効能・効果：アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）

本剤の用法・用量：通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び春季カタル患者205名を対象にイブジラスト点眼液の0.001%、0.005%、及び0.01%の濃度を両眼に、1回2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）28日間点眼した結果、有効性及び安全性から本点眼液の至適用量は0.01%が妥当であることが示された²⁾。

（注意）本剤の効能・効果：アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）

本剤の用法・用量：通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

本剤の承認濃度は0.01%である。

2) 比較試験

アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び春季カタル患者344名に、0.01%イブジラスト点眼液または対照として2%クロモグリク酸ナトリウム（DSCG）点眼液を1回2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）28日間点眼の無作為割付けによる多施設共同群間比較試験を実施した。その結果、対照薬との同等性が検証された³⁾。

（注意）本剤の効能・効果：アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）

本剤の用法・用量：通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

3) 安全性試験（長期投与試験）

アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者57名に0.01%イブジラスト点眼液1回2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）2週間点眼し、引き続き薬剤の投与継続が可能と判断された45名に平均22週間（12～30週間）点眼した。

その結果、自覚症状の改善に有効であり、長期投与により新たに発現した副作用も認められず、イブジラスト点眼液の長期投与時の安全性及び忍容性が確認された⁴⁾。

（注意）本剤の効能・効果：アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）

本剤の用法・用量：通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査（2000年4月～2003年10月）

疾患名	症例数	有効率（%）
アレルギー性結膜炎	2,767	87.71 (2,427/2,767)
花粉症	386	86.79 (335/386)
計	3,153	87.60 (2,762/3,153)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

(1) 経口抗アレルギー薬

アゼラスチン塩酸塩、アンレキサノクス、オキサトミド、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェンフマル酸塩、トラニラスト、ペミロラストカリウム等

(2) 抗アレルギー点眼液

アシタザノラスト水和物、アンレキサノクス、エピナスチン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェンフマル酸塩、トラニラスト、ペミロラストカリウム、レボカバスチン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

結 膜

2) 作用機序

① IgEあるいはIgG関与のI型アレルギー反応の抑制作用

イブジラストはモルモットにおけるIgE及びIgG関与のPCA*¹反応を抑制した⁶⁾。

② ケミカルメディエーター遊離抑制作用

イブジラストはモルモット肺⁷⁾及びヒト末梢白血球からのSRS-A*² (LT*³) 遊離を抑制した (*in vitro*)⁸⁾。

③ 好酸球及び好中球遊走抑制作用

イブジラストはfMLP*⁴、PAF*⁵、ZAS*⁶、LTB₄によって誘発されたモルモット腹腔好酸球及び好中球の遊走を抑制した (*in vitro*)⁹⁾。

④ 好酸球及び好中球活性酸素産生抑制作用

イブジラストはPGE₁によるモルモット腹腔好酸球及び好中球の活性酸素産生抑制作用を増強した (*in vitro*)¹⁰⁾。

*1 : passive cutaneous anaphylaxis

*2 : slow reacting substance of anaphylaxis

*3 : leukotriene

*4 : N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine

*5 : platelet activating factor

*6 : zymosan activated serum

(2) 薬効を裏付ける試験成績

点眼投与による実験的アレルギー性結膜炎に対する効果

1) 抗原単回点眼モデル (即時相アレルギー反応) に対する効果

モルモットにおいて0.001~0.01%イブジラスト点眼液は、結膜浮腫及び結膜肥満細胞の脱顆粒を抑制した¹¹⁾。

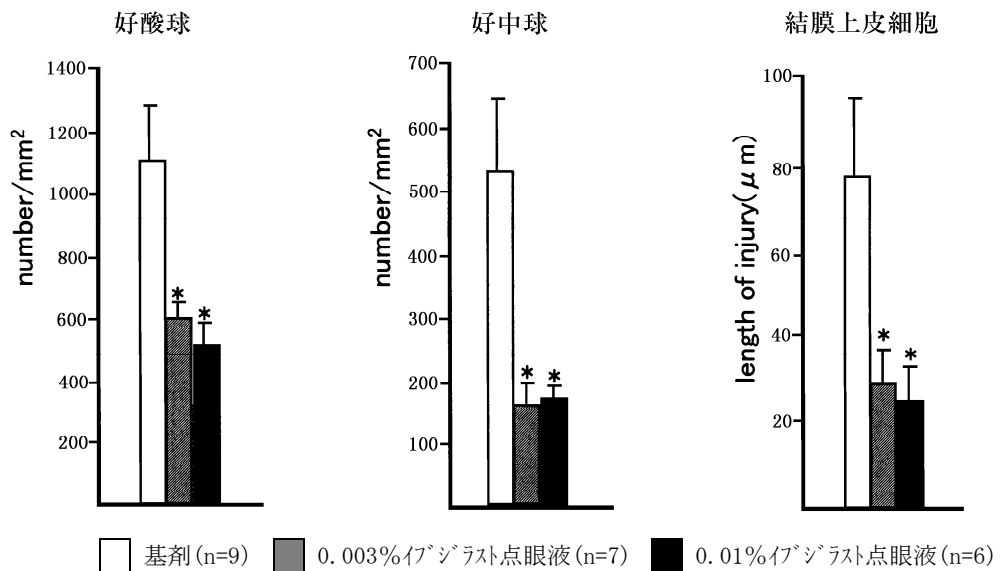
薬 剤	濃 度 (%)	浮 腫			肥満細胞の脱顆粒度		
		スコア	動物数	抑制率 (%)	脱顆粒度 (%)*	動物数	抑制率 (%)
対照 (基剤) イブジラスト	—	4.36±0.27	22	—	NT	NT	NT
	0.001	3.14±0.22**	22	28.0	NT	NT	NT
	0.005	2.95±0.38*	10	32.3	NT	NT	NT
	0.01	3.41±0.28*	22	21.8	NT	NT	NT
対照 (基剤) イブジラスト	—	4.09±0.19	22	—	84.8±2.56	18	—
	0.00001	3.73±0.22	22	8.8	77.7±2.07	18	8.4
	0.0001	3.59±0.22	22	12.2	79.1±2.37	17	6.7
	0.001	2.95±0.26**	22	27.9	67.3±2.11**	17	20.6
対照 (生理食塩液) イブジラスト DSCG	—	4.46±0.31	13	—	73.6±2.27	13	—
	0.01	3.23±0.34*	13	27.6	61.6±3.19**	13	16.3
	2	3.69±0.26	13	17.3	74.1±2.27	13	-0.7

*, **: P<0.05, P<0.01 (Newman-Keuls test : 対照と比較) 平均値±標準誤差 NT : 未試験

$$\text{※ 脱顆粒度 (\%)} = \frac{\text{肥満細胞数} \times \text{実測平均スコア} (\leq 6)}{\text{肥満細胞数} \times 6 (\text{最高スコア})} \times 100$$

2) 抗原反復点眼モデル (遅発相アレルギー反応) に対する効果

モルモットにおいて0.003及び0.01%イブジラスト点眼液は、好酸球と好中球の浸潤を抑制し、この抑制効果に一致して結膜上皮細胞の脱落も抑制した¹¹⁾。



平均値±標準誤差 * : P<0.05 (Newman-Keuls test : 基剤と比較)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

(参 考)

健康成人20名にイブジラストカプセル10mgを単回経口投与した時の血清中未変化体濃度は平均4時間で最高に達した¹²⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人12名に0.005%又は0.01%イブジラスト点眼液を1回2滴、1日4回連日片眼に点眼投与した時、8日目の2回目点眼30分後の血中濃度は、検出限界(2ng/mL)以下であった⁵⁾。

(注意) 本剤の承認濃度は0.01%である。

(参 考)

健康成人20名にイブジラストカプセル10mgを単回経口投与した時の薬物速度論的パラメータは以下のとおりであった¹²⁾。

T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₃₀ (ng・hr/mL)
4	25	12	334

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

(参 考)

ヒト血清アルブミンとの結合率は約97%であった (*in vitro*)¹³⁾。

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

(参 考)

¹⁴C-イブジラスト2.0mg/kgをラットに経口投与した時の脳内濃度を血中濃度と比較すると、投与後0.5時間では血中濃度と同等であったが、10時間後では約17%、1日後では約10%、3日後では約4%と減少し、投与7日後では検出限界以下であった¹⁴⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

(参 考)

妊娠ラットに¹⁴C-イブジラスト2.0mg/kgを経口投与し、3～48時間の推移を検討した結果、子宮内濃度は血中濃度の40～110%、羊水中濃度は5～21%であった。胎児への移行量は最高値が投与後24時間にあり、1匹あたり投与量の0.18%、同腹全胎児で2.34%であった¹⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

(参 考)

授乳期ラットに¹⁴C-イブジラスト2.0mg/kgを経口投与し、1～72時間の推移を検討した結果、乳汁中濃度は血中濃度の43～79%であった¹⁴⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(参 考)

1) 眼内移行

① 結膜嚢内滞留濃度<ウサギ>

0.01%イブジラスト点眼液を白色ウサギ正常眼に1回50 μ L、2分間隔で5回点眼した時の結膜嚢内滞留濃度は、点眼後30分で6.58 μ g/mL、1時間で3.21 μ g/mLであり、3時間では1.12 μ g/mLであった¹⁵⁾。

② 眼組織内濃度<ウサギ>

0.01%¹⁴C-イブジラスト点眼液を白色ウサギ正常眼に1回50 μ L、4時間間隔で1日3回、8日間（8日目のみ1回）両眼に点眼投与し、眼組織及び血中への移行性を検討した。最終点眼後10分での各眼組織内濃度は、角膜（1020ng eq./g）が最も高く、次いで虹彩・毛様体（204ng eq./g）、眼瞼（169ng eq./g）、瞬膜（140ng eq./g）、眼房水（89ng eq./g）、結膜（51ng eq./g）の順であった。

最終点眼終了後の血中移行においても点眼後10分を最高（7ng eq./mL）として、速やかに消失し、1時間では検出限界（2ng eq./mL）以下であり、眼組織、血中にも放射能が残存しないことが認められた。

また、白色及び有色ウサギの反復点眼投与時の眼組織内分布について検討したところ、イブジラストはメラニンに対して親和性がないことが確かめられた¹⁶⁾。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

ヒトリンパ芽球由来のP450発現系において、¹⁴C-イブジラストはCYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4で代謝された¹⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

(参 考)

ヒト血清中に認められている代謝物6, 7-ジヒドロジオール体の10 μ g (動脈内投与) は、イヌの椎骨動脈及び大腿動脈血流量を増加させた (効力はイブジラストの約1/5)。また、PGF₂ α で収縮させた摘出イヌ脳底動脈標本を10⁻⁷g/mL以上の濃度で弛緩させた (効力はイブジラストの約1/300)¹⁸⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排 泄 率

(参 考)

1) 健康成人にイブジラストカプセル10mgを経口投与した結果、72時間までに投与量の約60%が尿中に排泄された¹⁹⁾。

2) ウサギに0.01%¹⁴C-イブジラスト点眼液を1回50 μ L、1日3回、8日間反復投与した結果、最終点眼後5日目までに総投与量の87.2%が尿中に、3.2%が糞中に排泄され、累積総排泄率は90.4%であった¹⁶⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解 説）

本剤の成分（イブジラスト、ヒドロキシエチルセルロース、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH調整剤）に対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例533例中26例（4.9％）に副作用が認められた。主な副作用は、しみる12件（2.3％）、
痒痒感6件（1.1％）、眼痛4件（0.8％）、結膜充血4件（0.8％）、眼瞼腫脹3件（0.6％）、
眼瞼発赤2件（0.4％）、異物感2件（0.4％）であった。（承認時）

総症例3,207例中、副作用が報告されたのは53例（1.7％）であった。主な副作用は、し
みる28件（0.9％）、痒痒感5件（0.2％）、結膜充血3件（0.1％）、異物感3件（0.1％）、
眼瞼炎3件（0.1％）、結膜浮腫3件（0.1％）であった。

（使用成績調査＜再審査終了時＞）

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う
こと。

	0.1～5％未満	0.1％未満
眼	しみる、痒痒感、眼痛、結膜充血、異物感、 眼瞼炎	結膜浮腫、眼瞼腫脹、眼瞼発赤

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度

承認時及び使用成績調査における副作用発現状況一覧表

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査
調査症例数	533	3,207
副作用発現症例数	26	53
副作用発現件数*	43	66
副作用発現症例率	4.88%	1.65%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数*）率（%）	
感染症および寄生虫症	1例（0.19%）	0例（0.00%）
*咽頭炎	1（0.19%）	0（0.00%）
神経系障害	0例（0.00%）	3例（0.09%）
*頭痛	0（0.00%）	2（0.06%）
*傾眠	0（0.00%）	1（0.03%）
眼障害	15例（2.81%）	26例（0.81%）
*眼の異常感	0（0.00%）	2（0.06%）
眼瞼炎	1（0.19%）	3（0.09%）
*結膜濾胞	1（0.19%）	1（0.03%）
結膜浮腫	0（0.00%）	3（0.09%）
*角膜びらん	1（0.19%）	2（0.06%）
*上強膜炎	0（0.00%）	1（0.03%）
眼瞼紅斑	2（0.38%）	1（0.03%）
*眼脂	1（0.19%）	1（0.03%）
眼刺激	1（0.19%）	1（0.03%）
眼痛	4（0.75%）	1（0.03%）
眼瞼浮腫	3（0.56%）	0（0.00%）
*角膜炎	1（0.19%）	2（0.06%）
*流涙増加	1（0.19%）	1（0.03%）
眼充血	2（0.38%）	1（0.03%）
*高眼圧症	0（0.00%）	1（0.03%）
*点状角膜炎	0（0.00%）	1（0.03%）
*霧視	0（0.00%）	1（0.03%）
眼の異物感	2（0.38%）	3（0.09%）
結膜充血	2（0.38%）	2（0.06%）
眼そう痒症	6（1.13%）	5（0.16%）
*眼瞼痛	1（0.19%）	0（0.00%）
*結膜障害	0（0.00%）	1（0.03%）
胃腸障害	1例（0.19%）	0例（0.00%）
*口の感覚鈍麻	1（0.19%）	0（0.00%）
全身障害および投与局所様態	12例（2.25%）	28例（0.87%）
投与部位刺激感	12（2.25%）	28（0.87%）
投与部位熱感	0（0.00%）	1（0.03%）

*：使用上の注意から予測できない副作用

再審査終了時集計

※：同一症例に同一副作用が複数発現した場合は1件とカウント

副作用の種類はMedDRA（Ver. 8.0）

2) 臨床検査値異常一覧

臨床試験でみられた臨床検査値異常変動は下表のとおりである。本剤との因果関係が否定できない異常変動は白血球、AST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン、尿糖、尿ウロビリノーゲンの各1件であったが、特に臨床的に問題となる所見ではなかった。

臨床検査値異常変動の種類	調査症例数	異常変動件数 (%)	因果関係が否定できない異常変動件数 (%)
血液			
赤血球数	184	1 (0.5)	0 (0)
白血球数	184	4 (2.2)	1 (0.5)
血液生化学			
AST(GOT)	196	2 (1.0)	1 (0.5)
ALT(GPT)	196	2 (1.0)	1 (0.5)
Al-p	194	1 (0.5)	0 (0)
総ビリルビン	191	1 (0.5)	1 (0.5)
BUN	197	1 (0.5)	0 (0)
クレアチニン	194	1 (0.5)	0 (0)
尿			
糖	152	2 (1.3)	1 (0.7)
ウロビリノーゲン	151	1 (0.7)	1 (0.7)

承認時集計

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

性別、年齢、診断名、合併症、併用薬及び前治療薬の有無等、患者背景別による副作用発現頻度に差はみられなかった。

背景因子別・副作用の発現頻度

背景因子		要 因	評 価 例 数	副 作 用 発 現			中 止	
				例 数	率 (%)	件 数	例 数	率 (%)
合 計			533	26	4.9	43	9	1.7
性 別	男		167	6	3.6	9	2	1.2
	女		366	20	5.5	34	7	1.9
年 齢	65歳未満		495	26	5.3	43	9	1.8
	65歳以上		38	0	0	0	0	0
診 断 名	通年性アレルギー性結膜炎		377	16	4.2	27	5	1.3
	花粉症		141	10	7.1	16	4	2.8
	春季カタル		15	0	0	0	0	0
合 併 症	眼科的	無	464	23	5.0	36	6	1.3
		有	69	3	4.3	7	3	4.3
	全身的	無	251	13	5.2	22	4	1.6
		有	282	13	4.6	21	5	1.8
併 用 薬		無	486	23	4.7	39	9	1.9
		有	47	3	6.4	4	0	0
前治療薬		無	370	19	5.1	33	5	1.4
		有	163	7	4.3	10	4	2.5
薬剤濃度	承認濃度 (0.01%)		413	22	5.3	35	7	1.7
	承認濃度以下 (0.005%)		59	1	1.7	1	0	0
	承認濃度以下 (0.001%)		61	3	4.9	7	2	3.3

承認時集計

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解 説)

本剤の成分（イブジラスト、ヒドロキシエチルセルロース、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH調整剤）に対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性がある。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[動物実験（ラット、経口）において、新生児の発育遅延が報告されている。]

(2) 本剤投与中は、授乳を中止させること。

[動物実験（ラット、経口）で母乳中へ移行することが報告されている。]

(解 説)

本剤の有効成分であるイブジラストの経口剤（カプセル）の記載を参考にして設定した。
なお、第I相試験における点眼後のイブジラストの血中濃度測定*結果は、全例とも検出限界（2 ng/mL）以下であった。

*：0.01%もしくは0.005%イブジラスト点眼液、1回2滴、1日4回点眼の連続14日間点眼試験の8日目昼点眼30分後採血した。

(参 考)

イブジラスト経口剤（カプセル）の記載：ケタスカプセル10mg添付文書

2013年5月改訂（第10版）

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[動物実験（ラット）において、新生児の発育遅延等が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。

[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（解 説）

本邦で実施した臨床試験において、5歳以上の小児等に対しては使用経験があるが、5歳未満では使用経験がないことから設定した（9ページ表2参照）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

- (1) 投与経路：点眼用のみ使用すること。
- (2) 点眼時：点眼したときに、点眼液が目からあふれ出て、眼瞼皮膚等については、すぐ拭き取ること。

（解 説）

- (1) 本剤の有効成分であるイブジラストの経口剤（カプセル）が既に気管支喘息・脳血管障害改善剤として市販されていることを考慮し、本剤は点眼のみに使用することを設定した。
- (2) 本剤の臨床試験において、「眼瞼腫脹」、「眼瞼発赤」、「眼瞼炎」等、眼瞼縁炎の刺激作用に関連した副作用が生じていることから設定した。

15. その他の注意

本剤の保存剤であるベンザルコニウム塩化物による過敏症が知られている。

(解 説)

本剤は保存剤としてベンザルコニウム塩化物を含有することから、他の抗アレルギー点眼剤の記載を参考に設定した。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

イヌにイブジラスト 2 mg/kgを経口投与時、悪心症状が観察され、イブジラスト 5 mg/kg 経口投与時は、嘔吐が認められた。

サルにイブジラスト 8 mg/kgを筋注した時、嘔吐が認められた²⁰⁾。

2) 自律神経系に及ぼす影響

ネコにイブジラスト 1 mg/kgを静注し、上頸部交感神経の節前線維の刺激によって生じる節後電位を測定したところ、イブジラストによると思われる影響は認められなかった²¹⁾。

3) 呼吸、循環器系に及ぼす影響

ウサギにイブジラスト0.2及び1.0mg/kgを静注した時、血圧に有意な影響を与えなかったが、心拍数は投与後持続的に増加した。また、それぞれ約3分間及び約20分間持続する呼吸数の増加が認められた²¹⁾。

4) 消化器系に及ぼす影響

16時間絶食したラットに、イブジラスト10及び30mg/kgを経口投与し、硫酸バリウムの移動距離により、腸管輸送能を測定したところ、用量依存的な抑制作用が認められた。

イブジラスト3、10及び30mg/kgをラットに経口投与した時、水浸拘束によって生じる潰瘍の数、大きさ及び潰瘍係数に影響を与えなかった²¹⁾。

(4) その他の薬理試験

モルモットから分離した好酸球のIV型ホスホジエステラーゼをイブジラストは阻害した²²⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²³⁾

投与経路 動物種		LD ₅₀ (mg/kg)	
		経口	静脈内
マウス	(雄)	1,880	160
	(雌)	1,860	146
ラット	(雄)	1,340	43.2
	(雌)	1,390	42.5

(Litchfield-Wilcoxon法、7日間観察)

中毒症状として、自発運動の低下、呼吸促迫、呼吸抑制、眼瞼下垂及び痙攣が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

- 1) ラットにイブジラスト30、90、270、810mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した結果、90mg/kg/日以上で肝の腫大、腫脹が、270mg/kg/日以上で腎の退色、腎盂の拡張、体重増加抑制(雄)が、また810mg/kg/日でヘモグロビン量減少が認められた。臓器重量では、肝及び腎重量の増加が認められた。ラットにおける無作用量は、30mg/kg/日以下と考えられた²⁴⁾。
- 2) ビーグル犬にイブジラスト5、10、20mg/kg/日を13ヵ月間経口投与した結果、10mg/kg/日以上で嘔吐及び肝薬物代謝酵素活性の上昇が認められたが、いずれも軽度であり、休薬により消失又は回復した²⁵⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前、妊娠初期のマウス²⁶⁾及びラット²⁷⁾、また胎児の器官形成期のラット²⁸⁾及びウサギ²⁹⁾に経口投与*した結果、イブジラストによる催奇形作用、胎児致死作用並びに生殖能力への影響は認められなかった。

* 投与量…マウス：15、30、45mg/kg/日
ラット：15、30、45mg/kg/日、10、75、150mg/kg/日
ウサギ：10、20、40、100mg/kg/日

また、周産期及び授乳期のラット^{30,31)}に経口投与(15、30、45mg/kg/日、5、15、30mg/kg/日)した結果、イブジラスト30mg/kg/日以上で母動物の哺育行動の低下並びにそれに起因すると考えられる新生児の発育遅延及び生存率の低下が認められた。

また、マウス^{32,33)}に経口投与(15、30、45mg/kg/日)したが、何ら変化は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 眼刺激性試験

ウサギの眼に0.01%イブジラスト点眼液を1日8回点眼³⁴⁾又は1日4回4週³⁵⁾、13週及び27週間連続点眼³⁶⁾した眼刺激性試験では、肉眼的観察において一般状態の変化、眼刺激症状、角膜異常のいずれも認められず、また、病理組織学的検査においても角膜及び結膜組織に何ら異常を認めなかった。

2) 抗原性・皮膚感作性試験

モルモット、ウサギ、マウスを用いた抗原性試験においてイブジラストは抗体産生を認めなかった³⁷⁾。

また、モルモットを用いたMaximization Testにおいてイブジラストは皮膚感作性を認めなかった³⁸⁾。

3) 変異原性

復帰変異試験等によって検討した結果、イブジラストには変異原性は認められなかった³⁹⁾。

4) がん原性

ラットを用いたがん原性試験において、イブジラスト投与（固形飼料に0.01及び0.05%含有のものを自由摂取）に起因すると考えられる特異的な腫瘍の発生及びその促進作用は認められなかった⁴⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後2年（外箱、容器に表示）

3. 貯法・保存条件

貯 法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

注 意：点眼ボトルを取り出す際は包装の先端部分からアルミ箔をはがして取り出すこと。

その他：開封後1ヵ月経過した場合は、残液を使用しないこと。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意の項（P. 24）を参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ケタス点眼液0.01%

プラスチック点眼容器：5 mL×10本、5 mL×50本

7. 容器の材質

容器：ポリアリレート・ポリエチレンテレフタレート

中栓（容器のノズル部分）：① 内筒：ポリアリレート・ポリエチレンテレフタレート

② 外筒：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

包装材料：水蒸気透過防止のために二次包装とした。

ブリスター包装：塩化ビニリデン加工ポリ塩化ビニルフィルムとはり合わせアル
ミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬（内用剤）：ケタスカプセル10mg、ピナトスカプセル10mg

同 効 薬：アシタザノラスト水和物、アンレキサノクス、エピナスチン塩酸塩、オロパタ
ジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェンフマル酸塩、トラニラ
スト、ペミロラストカリウム、レボカバスチン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

イブジラストとして：1989年1月17日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年10月12日

承 認 番 号：21900AMX01746000

11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2009年9月29日

14. 再審査期間

6年（2000年1月18日～2006年1月17日満了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ケタス点眼液 0.01%	1123036010103（5mL×10本） 1123036010104（5mL×50本）	1319741Q1050	620006416

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 北野 周作 他：あたらしい眼科, **16**, 1611, 1999.
- 2) 北野 周作 他：あたらしい眼科, **16**, 1599, 1999.
- 3) 北野 周作 他：あたらしい眼科, **16**, 1449, 1999.
- 4) 北野 周作 他：あたらしい眼科, **16**, 1467, 1999.
- 5) 北野 周作 他：診療と新薬, **31**, 931, 1994.
- 6) 西納 啓吾 他：日本薬理学雑誌, **83**, 291, 1984.
- 7) Ohashi, M., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol., **101**, 288, 1993.
- 8) 田村 弦 他：基礎と臨床, **20**, 181, 1986.
- 9) 並木 治美 他：基礎と臨床, **29**, 33, 1995.
- 10) 並木 治美 他：基礎と臨床, **29**, 41, 1995.
- 11) 野口 和志 他：あたらしい眼科, **11**, 1747, 1994.
- 12) 前田 貞正 他：基礎と臨床, **23**, 2349, 1989.
- 13) 石田 了三 他：杏林製薬社内資料
- 14) 高木 皓一 他：応用薬理, **30**, 967, 1985.
- 15) 小室 正勝 他：あたらしい眼科, **12**, 1445, 1995.
- 16) 小室 正勝 他：あたらしい眼科, **12**, 1449, 1995.
- 17) 鳥海 千冬 他：杏林製薬社内資料
- 18) 大橋 光雄 他：杏林製薬社内資料
- 19) 内田 広 他：基礎と臨床, **19**, 6220, 1985.
- 20) 工藤 善隆 他：基礎と臨床, **19**, 5476, 1985.
- 21) 工藤 善隆 他：基礎と臨床, **19**, 5485, 1985.
- 22) Souness, J., et al. : Br. J. Pharmacol., **111**, 1081, 1994.
- 23) 工藤 善隆 他：基礎と臨床, **19**, 5503, 1985.
- 24) 前田 明利 他：基礎と臨床, **19**, 5525, 1985.
- 25) 杉本 勉 他：基礎と臨床, **19**, 5555, 1985.
- 26) 杉本 勉 他：杏林製薬社内資料
- 27) 今井 繁 他：基礎と臨床, **19**, 5591, 1985.
- 28) 杉本 勉 他：基礎と臨床, **19**, 5611, 1985.

- 29) 杉本 勉 他：基礎と臨床, 19, 5621, 1985.
- 30) 今井 繁 他：基礎と臨床, 20, 101, 1986.
- 31) 今井 繁 他：杏林製薬社内資料
- 32) 杉本 勉 他：杏林製薬社内資料
- 33) 阿部 泰夫 他：杏林製薬社内資料
- 34) 牧 栄二 他：万有製薬社内資料
- 35) 牧 栄二 他：万有製薬社内資料
- 36) 清水 雅良 他：応用薬理, 48, 493, 1994.
- 37) 原 三郎 他：応用薬理, 30, 1045, 1985.
- 38) 牧 栄二 他：万有製薬社内資料
- 39) 前田 明利 他：基礎と臨床, 19, 6213, 1985.
- 40) 佐藤 裕和 他：杏林製薬社内資料

2. その他の参考文献

な し

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

な し

2. 海外における臨床支援情報

な し

XIII. 備 考

その他の関連資料